

143. Über Steroide und Sexualhormone.

162. Mitteilung¹⁾.

Über die α -Oxyde des Allo-cholesterins und des Epi-allo-cholesterins

von Pl. A. Plattner, H. Heusser und A. B. Kulkarni.

(19. III. 49.)

Zur Synthese von Derivaten des 5-Oxy-koprostans (vgl. z. B. III und XIV) haben sich die β -Oxyde (V bzw. X) des Allo-cholesterins und des Epi-allo-cholesterins als geeignete Ausgangsmaterialien erwiesen²⁾. Während das β -Oxyd X des Epi-allo-cholesterins durch milde katalytische Reduktion aus 3-Keto-4 β ,5-oxido-koprostan (VIII)³⁾ leicht zugänglich ist, liess sich das in Stellung 3 epimere β -Oxyd V des Allo-cholesterins am besten durch Oxydation von Allo-cholesterin (IV) mit Phtalmonopersäure bereiten⁴⁾. Allo-cholesterin (IV) seinerseits kann heute durch Reduktion von Cholestenon (VII) mit Lithiumaluminiumhydrid leicht hergestellt werden⁴⁾. Es wird bei dieser Reduktion allerdings nicht in reiner Form, sondern im Gemisch mit ca. 25% Epi-allo-cholesterin (IX) erhalten.

Zur Bereitung einer grösseren Menge des Allo-cholesterin-acetat- β -oxydes (Va) wurde das Rohprodukt der Reduktion von Cholestenon (VII) mit Phtalmonopersäure oxydiert und anschliessend acetyliert, worauf das gesuchte Oxyd Va mit einer Ausbeute von ca. 45% leicht abgetrennt werden konnte⁵⁾. Bei der sorgfältigen chromatographischen Analyse der Mutterlaugen wurden nun zwei weitere Verbindungen aufgefunden, nämlich die noch unbekanntenen α -Oxyde XIIIa und IIa des Epi-allo-cholesterin-acetats und des Allo-cholesterin-acetats. Das früher auf anderem Weg bereitete β -Oxyd Xa des Epi-allo-cholesterin-acetats konnte im Oxydationsgemisch nicht aufgefunden werden. Dies bedeutet, daß die Oxydationen von Allo-cholesterin (IV) und Epi-allo-cholesterin (IX) mit Phtalmonopersäure sterisch verschieden verlaufen. Während Allo-cholesterin (IV) hauptsächlich zum β -Oxyd V oxydiert wird, liefert Epi-allo-cholesterin (IX) in einheitlicher Reaktion das α -Oxyd XIII.

Die Konstitution dieser beiden neuen α -Oxyde IIa und XIIIa wurde durch deren Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid zu den

¹⁾ 161. Mitt. Helv. **32**, 587 (1949).

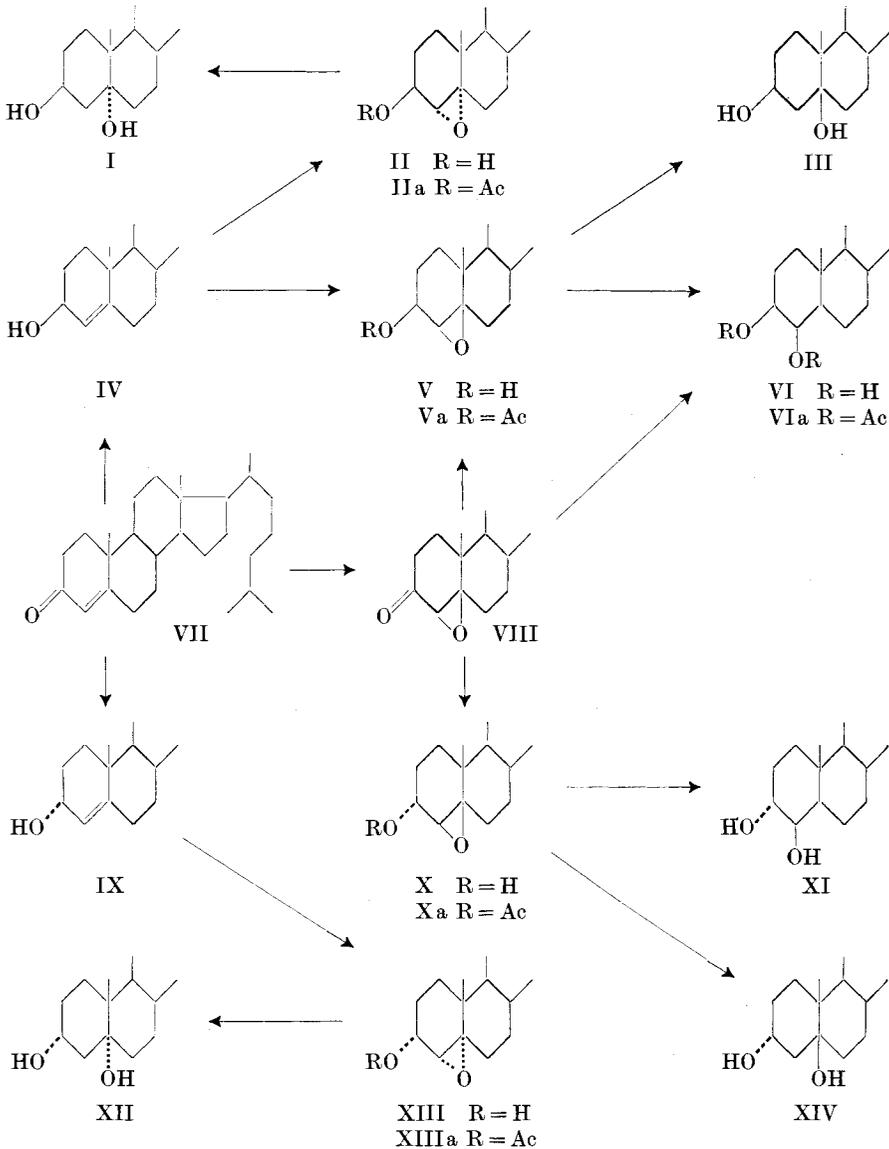
²⁾ Pl. A. Plattner, H. Heusser und A. B. Kulkarni. Helv. **31**, 1885 (1948).

³⁾ Pl. A. Plattner, H. Heusser und A. B. Kulkarni. Helv. **31**, 1822 (1948).

⁴⁾ Pl. A. Plattner, H. Heusser und A. B. Kulkarni. Helv. **32**, 265 (1949); H. McKennis, jr. und G. W. Gaffney, J. Biol. Chem. **175**, 217 (1948).

⁵⁾ Pl. A. Plattner, H. Heusser und A. B. Kulkarni. Helv. **32**, 265 (1949).

entsprechenden 5-Oxy-cholestanen sichergestellt. Wie erwartet, lieferte das Allo-cholesterin- α -oxyd-acetat (IIa) in quantitativer Ausbeute 3 β ,5-Dioxy-cholestan (I)¹, während das α -Oxyd XIIIa des Epi-allo-cholesterin-acetats zum 3 α ,5-Dioxycholestan (XII)²



1) Pl. A. Plattner, Th. Petrzilka und W. Lang, Helv. 27, 513 (1944).

2) Pl. A. Plattner, A. Fürst, F. Koller und W. Lang, Helv. 31, 1455 (1948).

Auf den Unterschied im sterischen Verlauf der katalytischen Hydrierung und der Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid im Falle des β -Oxyds X des Epi-allo-cholesterins haben wir vor kurzem hingewiesen¹⁾. Die katalytische Hydrierung lieferte als Hauptprodukt $3\alpha, 4\beta$ -Dioxy-cholestan (XI), während die Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid in einheitlicher Reaktion zum $3\alpha, 5$ -Dioxy-koprostan (XIV) führte. Unbeantwortet blieb die Frage, ob die gleichen Verhältnisse beim Allo-cholesterin- β -oxyd (V) anzutreffen sind. Dieses Oxyd liefert, wie schon mitgeteilt wurde, bei der Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid $3\beta, 5$ -Dioxy-koprostan (III)¹⁾. Noch unbekannt war das Verhalten des Oxyds V gegenüber katalytisch erregtem Wasserstoff. Es zeigte sich nun, dass die Oxido-Brücke in V auf katalytischem Wege nur bei Anwendung energischer Reaktionsbedingungen angegriffen wird und sich dabei das $3\beta, 4\beta$ -Dioxy-cholestan (VI) bildet, das als Diacetat VIa charakterisiert wurde. Somit sind auch beim β -Oxyd V des Allocholesterins die gleichen Unterschiede im sterischen Verlauf der sauren katalytischen Hydrierung und der Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid anzutreffen wie beim β -Oxyd X des Epi-allo-cholesterins. Die katalytische Hydrierung führt in beiden Fällen zu $3, 4$ -Dioxy-cholestanen, während die Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid unter Bildung tertiärer Carbinole $3, 5$ -Dioxy-koprostane liefert.

Der *Rockefeller Foundation* in New York und der *CIBA Aktiengesellschaft* in Basel danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit. Der eine von uns (*H. H.*) dankt ferner der *Stiftung für Stipendien auf dem Gebiete der Chemie* für ein Stipendium, das die Durchführung dieser Arbeit ermöglichte.

Experimenteller Teil²⁾.

Oxydation von Allo-cholesterin (IV) und Epi-allo-cholesterin (IX) mit Phtalmonopersäure.

4,2 g Cholestenon (VII) wurden in der früher beschriebenen Weise³⁾ zu einem Gemisch von Allo-cholesterin (IV) und Epi-allo-cholesterin (IX) reduziert. Das Rohprodukt dieser Reduktion wurde in 40 cm³ einer ätherischen Phtalmonopersäure-Lösung, die 173 mg (= 1,0 Mol.) aktiven Sauerstoff enthielt, 3 Tage bei 0° aufbewahrt. Die übliche Aufarbeitung lieferte 4,3 g eines amorphen Produktes, das durch zweitägiges Stehen in einem Gemisch von 5 cm³ Pyridin und 5 cm³ Acetanhydrid acetyliert wurde. Nach dem Versetzen mit Eis wurden die rohen Oxido-acetate in Äther aufgenommen, die ätherische Lösung mit Wasser, verdünnter Salzsäure und Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, getrocknet und eingedampft. Das amorphe Gemisch (4,86 g) liess sich durch chromatographische Reinigung an 125 g Aluminiumoxyd (Aktivität II) in folgende Substanzen zerlegen.

¹⁾ *Pl. A. Plattner, H. Heusser und A. B. Kulkarni, Helv. 31, 1822, 1885 (1948).*

²⁾ Alle Schmelzpunkte sind korrigiert und im evakuierten Röhrchen bestimmt.

³⁾ *Pl. A. Plattner, H. Heusser und A. B. Kulkarni, Helv. 32, 265 (1949).* Vgl. dazu *H. Mc Kennis, jr. und G. W. Gaffney, J. Biol. Chem. 175, 217 (1948).*

a) 3β -Acetoxy- 4β ,5-oxido-koprostan (Va). Die ersten 12 Fraktionen (3,19 g), die je mit 200 cm³ Petroläther eluiert wurden, lieferten nach dem Umkrystallisieren aus Äthanol 2,20 g reines 3β -Acetoxy- 4β ,5-oxido-koprostan vom Smp. 88—89°¹⁾.

b) 3α -Acetoxy- 4α ,5-oxido-cholestan (XIIIa)²⁾. Die nächsten 5 Fraktionen, die mit Petroläther-Benzol 4:1 eluiert wurden, lieferten 550 mg rohes 3α -Acetoxy- 4α ,5-oxido-cholestan vom Smp. 88—91°. Die Mischproben dieser Substanz mit den bekannten Oxyden des Cholesterin-acetats, den β -Oxyden Va und Xa des Allo-cholesterin-acetats und des Epi-allo-cholesterin-acetats zeigten eine deutliche Schmelzpunktserniedrigung. Zur Analyse wurde eine Probe noch zweimal aus Alkohol umkrystallisiert und anschliessend im Hochvakuum bei 60° getrocknet.

$$[\alpha]_D^{22} = +50,4^0 \text{ (c = 0,932 in Chloroform)}$$

3,458 mg Subst. gaben 9,911 mg CO₂ und 3,387 mg H₂O
 C₂₉H₄₈O₃ Ber. C 78,32 H 10,88% Gef. C 78,22 H 10,96%

c) 3β -Acetoxy- 4α ,5-oxido-cholestan (IIa). Die Fraktionen 19—22 (250 mg), welche mit Petroläther-Benzol 4:1 und 1:1 eluiert wurden, lieferten nach dem Umkrystallisieren aus Äthanol 175 mg Krystalle vom Smp. 116—117°. Zur Analyse wurde eine Probe 48 Stunden bei 80° im Hochvakuum getrocknet.

$$[\alpha]_D^{22} = +67,1^0; +66,1^0 \text{ (c = 0,745; 0,908 in Chloroform)}$$

3,662 mg Subst. gaben 10,484 mg CO₂ und 3,517 mg H₂O
 C₂₉H₄₈O₃ Ber. C 78,32 H 10,88% Gef. C 78,14 H 10,74%

Die Mischproben dieser Substanz mit den bekannten Oxyden des Cholesterin-acetats, des Epi-allo-cholesterin-acetats und dem β -Oxyd des Allo-cholesterin-acetats zeigten eine deutliche Schmelzpunktserniedrigung.

3α ,5-Dioxy-cholestan (XII)³⁾ aus 3α -Acetoxy- 4α ,5-oxido-cholestan (XIIIa).

540 mg rohes 3α -Acetoxy- 4α ,5-oxido-cholestan (XIIIa) vom Smp. 88—91° wurden in 20 cm³ trockenem Äther gelöst und tropfenweise unter gutem Rühren einer Lösung von 540 mg Lithiumaluminiumhydrid in 20 cm³ Äther zugefügt. Das Reaktionsgemisch wurde weitere 20 Minuten gerührt, anschliessend vorsichtig mit 20 cm³ Wasser und hierauf mit 10 cm³ 10-proz. Schwefelsäure versetzt. Nach dem Verdünnen mit Äther wurde die ätherische Schicht mit Wasser und Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand (470 mg) lieferte nach dem Umkrystallisieren aus Alkohol 110 mg feine Blättchen, die bei 193—195° schmolzen. Zur Analyse wurde eine Probe noch zweimal aus Äthanol umkrystallisiert und anschliessend 48 Stunden im Hochvakuum bei 100° getrocknet. Smp. 198—199°. Die Mischprobe mit authentischem Material³⁾ zeigte den gleichen Schmelzpunkt.

$$[\alpha]_D^{22} = +17,1^0 \text{ (c = 1,052 in Chloroform)}$$

3,670 mg Subst. gaben 10,772 mg CO₂ und 3,895 mg H₂O
 C₂₇H₄₈O₂ Ber. C 80,14 H 11,96% Gef. C 80,10 H 11,88%

3β ,5-Dioxy-cholestan (I)⁴⁾ aus 3β -Acetoxy- 4α ,5-oxido-cholestan (IIa).

130 mg 3β -Acetoxy- 4α ,5-oxido-cholestan (IIa) vom Smp. 117° wurden in der gleichen Weise wie das 3α -Acetoxy- 4α ,5-oxido-cholestan (XIIIa) mit 130 mg Lithium-

1) Pl. A. Plattner, H. Heusser und A. B. Kulkarni, Helv. **31**, 1822 (1948).

2) Pl. A. Plattner, H. Heusser und A. B. Kulkarni, Helv. **32**, 265 (1949). Vgl. dazu H. McKennis, jr. und G. W. Gaffney, J. Biol. Chem. **175**, 217 (1948).

3) Pl. A. Plattner, A. Fürst, F. Koller und W. Lang, Helv. **31**, 1455 (1948).

4) Pl. A. Plattner, Th. Petrzilka und W. Lang, Helv. **27**, 852 (1944).

aluminiumhydrid in Äther reduziert. Die übliche Aufarbeitung lieferte 122 mg eines kristallisierten Rückstandes, der bei 223—225° schmolz. Zur Analyse wurde eine Probe aus Äthanol umkristallisiert und anschliessend im Hochvakuum bei 100° 48 Stunden getrocknet. Die Mischprobe dieser Substanz mit authentischem Material¹⁾ zeigte keine Schmelzpunktserniedrigung.

$$[\alpha]_D^{22} = +18,8^{\circ} \quad (c = 1,486 \text{ in Chloroform})$$

3,724 mg Subst. gaben 11,001 mg CO₂ und 3,898 mg H₂O
 C₂₇H₄₈O₂ Ber. C 80,14 H 11,96% Gef. C 80,62 H 11,71%

3β, 4β-Diacetoxy-cholestan (VIa) aus 3β-Acetoxy-4β, 5-oxido-koprostan (Va).

1,50 g 3β-Acetoxy-4β, 5-oxido-koprostan (Va) wurden in 50 cm³ Eisessig gelöst und mit 150 mg Platinoxid (*Adams*) im Hydrierautoklaven bei einem Überdruck von 115 Atmosphären 29 Stunden unter Wasserstoff geschüttelt. Vom Katalysator wurde abfiltriert, das Filtrat im Vakuum eingengt, in Äther aufgenommen, die ätherische Lösung mit Wasser und Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der amorphe Rückstand wurde in einem Gemisch von 5 cm³ Pyridin und 5 cm³ Acetanhydrid in üblicher Weise acetyliert und aufgearbeitet. Das Rohprodukt (1,51 g) liess sich durch Chromatographie an 40 g Aluminiumoxyd (Aktivität II) in folgende Substanzen zerlegen. Die Petroläther- und Petroläther-Benzol-4:1-Fractionen lieferten 1,055 g unverändertes Ausgangsmaterial. Schliesslich wurden mit den späteren Fractionen (Petroläther-Benzol 4:1 und 1:1) 218 mg 3β, 4β-Diacetoxy-cholestan vom Smp. 135—136° isoliert, das wir mit einem früher beschriebenen Präparat²⁾ verglichen.

Die Analysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung von Hrn. *W. Manser* ausgeführt.

Zusammenfassung.

Die α-Oxyde IIa und XIIIa des Allo-cholesterin-acetats und des Epi-allo-cholesterin-acetats werden beschrieben und der Beweis für die Konstitutionen dieser beiden Verbindungen erbracht. Die saure katalytische Hydrierung von Allo-cholesterin-β-oxyd (V) führte zu 3β, 4β-Dioxy-cholestan (VI), während die Reduktion desselben Oxyds V mit Lithiumaluminiumhydrid 3β, 5-Dioxy-koprostan (III) liefert.

Organisch-chemisches Laboratorium
 der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich.

¹⁾ *Pl. A. Plattner, Th. Petrzilka und W. Lang, Helv. 27, 513 (1944).*

²⁾ *Pl. A. Plattner, H. Heusser und A. B. Kulkarni, Helv. 31, 1822 (1948). Vgl. dazu O. Rosenheim und W. W. Starling, Soc. 1937, 377; A. Butenandt und E. Hausmann, B. 70, 1154 (1937).*